

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

013260593

WPI Acc No: 2000-432489/*200038*

XRAM Acc No: C00-131607

Treatment of cerebrovascular disease, e.g. due to cerebral ischemia, uses
low dosage of the angiotensin converting enzyme inhibitor moexipril

Patent Assignee: SCHWARZ PHARMA AG (SCHW-N)

Inventor: FRIEHE H; KRIEGLSTEIN J; LANG U

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
-----------	------	------	-------------	------	------	------

DE 19913528	A1	20000629	DE 1013528	A	19990325	200038 B
-------------	----	----------	------------	---	----------	----------

Priority Applications (No Type Date): DE 1059037 A 19981221

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

DE 19913528	A1	5	A61K-031/47		
-------------	----	---	-------------	--	--

Abstract (Basic): *DE 19913528* A1

NOVELTY - The use of moexipril (I) (i.e.

(3S)-2-(N-(S)-1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isoquinolinecarboxylic acid) is claimed in the production of pharmaceutical preparations for treating cerebrovascular disease, the dose of (I) being insufficient to reduce blood pressure.

ACTIVITY - Cerebroprotective; antiischemic.

Tests in a permanent focal cerebral ischemia model in the rat showed that (I) at 0.01 mg/kg i. p. markedly reduced the ischemia-induced infarct volume, without causing a reduction in blood pressure.

MECHANISM OF ACTION - Angiotensin converting enzyme inhibitor.

USE - E.g. for treating the results of cerebral ischemia, infarction and/or hemorrhage.

pp; 5 DwgNo 0/2

Title Terms: TREAT; CEREBROVASCULAR; DISEASE; CEREBRAL; LOW; DOSE; ANGIOTENSIN; CONVERT; ENZYME; INHIBIT

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-031/47

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D03; B14-D07C; B14-F02D1; B14-J01; B14-N16

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D013 D023 D632 G010 G100 H1 H102 H181 H2 H211 H5 H542 H8 J0 J013 J1
J111 J2 J271 J3 J371 M210 M211 M212 M272 M283 M312 M313 M321 M331
M332 M340 M342 M343 M349 M371 M381 M391 M412 M511 M520 M531 M540
M781 M904 M905 P444 P528 P616 RA069C-K RA069C-T RA069C-U

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 13 528 A 1**

⑤1 Int. Cl. 7:
A 61 K 31/47

②1 Aktenzeichen: 199 13 528.2
②2 Anmeldetag: 25. 3. 1999
④ Offenlegungstag: 29. 6. 2000

⑥6 Innere Priorität:
198 59 037. 7 21. 12. 1998

⑦1 Anmelder:
Schwarz Pharma AG, 40789 Monheim, DE

⑦2 Erfinder:
Friehe, Hugo, 50374 Erftstadt, DE; Krieglstein,
Josef, 35091 Cölbe, DE; Lang, Ulrich, 51067 Köln,
DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
WO 98 19 690 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Neue Verwendung von Moexipril

⑤7 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Moexipril in einer Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung führenden Dosierung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.

DE 199 13 528 A 1

BEST AVAILABLE COPY

DE 199 13 528 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Moexipril in einer Menge unterhalb der zu Blutdrucksenkung führenden Dosierung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.

Grundsätzlich ist erhöhter Blutdruck eine der wichtigsten Ursachen cerebrovaskulärer Erkrankungen. Senkung des Blutdruckes ist daher ein rationaler Ansatz zu deren Prophylaxe und Behandlung. So konnte gezeigt werden, daß Blutdrucksenkung mit über unterschiedliche Wirkungsmechanismen wirkenden Arzneimitteln zu einer Verminderung von durch cerebrovaskuläre Erkrankungen bedingten Ereignissen wie Hirninfarkt führt.

Inhibitoren des Angiotensin-Conversions-Enzyms (ACE-Inhibitoren) sind wertvolle Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks. Blutdrucksenkung mit ACE-Inhibitoren ist daher ebenfalls ein geeigneter Ansatz zur Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.

Jedoch kann nicht jeder cerebrovasculären Erkrankung mittels einer Blutdrucksenkung begegnet werden.

Moexipril ist ein ACE-Inhibitor mit der chemischen Bezeichnung (3S)-2-(N-[(S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isochinolin-carbonsäure.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß eine Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen auch möglich ist, wenn Moexipril in einer Menge verabreicht wird, die unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung liegt. Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von Moexipril in einer Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung führenden Dosierung zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen für die Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen.

Eine Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung liegt vor, wenn es hierdurch zu keinem statistisch signifikanten Abfall des Blutdruckes kommt. Unter cerebrovaskulären Erkrankungen werden alle Erkrankungen verstanden, die das Risiko für ischämische Ereignisse im Gehirn in Folge von Minderperfusion der Hirngefäße erhöhen. Die ischämischen Ereignisse reichen vom vorübergehenden ischämischen Anfall bis hin zum Hirninfarkt und umfassen alle ischämischen oder hämorrhagischen Ereignisse, die sich aus Störungen oder Unterbrechungen des intra- oder extrakraniellen Blutflusses ergeben.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, enthaltend Moexipril für die Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen, in denen Moexipril in einem Mengenanteil unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung vorliegt.

Als pharmazeutische Zubereitungen kommen alle bekannten Darreichungsformen in Betracht, die zu einer systemischen Verabreichung von Moexipril führen, einschließlich der Darreichungsformen zur oralen, rectalen, transdermalen oder parenteralen Verabreichung.

Die zu verabreichende Dosis ist jeweils dem Alter und Gewicht des Patienten, dessen allgemeiner Verfassung sowie einer eventuellen Begleitmedikation anzupassen.

Die orale Verabreichung von Moexipril ist bevorzugt. Vorteilhaft Verwendung finden können daher alle Darreichungsformen zur oralen Verabreichung wie zum Beispiel Tabletten, Kapseln und Liquida, in denen Moexipril in einer Menge unterhalb der zur Blutdrucksenkung führenden Dosierung enthalten ist und/oder mit denen Moexipril in dieser Dosierung verabreicht werden kann. Die Verwendung fester Darreichungsformen wie Tabletten und Kapseln ist besonders bevorzugt.

Bei oraler Verabreichung werden zur Behandlung cere-

brovaskulärer Erkrankungen in der Regel circa 0,1 mg bis circa 5 mg Moexipril pro Tag verabreicht. Bevorzugt ist die orale Verabreichung von circa 0,5 mg bis circa 3 mg Moexipril täglich. Die zur Behandlung cerebrovaskulärer Erkrankungen verwendeten Dosierungen liegen somit deutlich unterhalb der normalerweise zur blutdrucksenkenden Behandlung eingesetzten minimalen Dosierung von 7,5 mg Moexipril pro Tag.

Erfindungsgemäß können alle zur oralen Verabreichung vorgesehene pharmazeutische Zubereitungen verwendet werden, in denen Moexipril in einem Mengenanteil unterhalb der zur Blutdrucksenkung erforderlichen Dosierung vorliegt. Je nach Darreichungsform kann die erforderliche Dosierung dabei auf einmal oder über den Tag verteilt in mehreren Einzeldosen verabreicht werden.

Bevorzugt finden pharmazeutische Zubereitungen Verwendung, in denen Moexipril in einer Menge enthalten ist, die bei ein- oder mehrmaliger Verabreichung jeweils eine Gesamtdosierung von circa 0,1 mg bis circa 5 mg pro Tag ergibt. Besonders bevorzugt kommen pharmazeutische Zubereitungen zum Einsatz, die bei ein- oder mehrmaliger Verabreichung jeweils eine Gesamtdosierung von circa 0,5 mg bis circa 3 mg pro Tag ergeben.

Zur erfindungsgemäßen Verwendung geeignete Tabletten können mit den jeweils erforderlichen Mengen an Moexipril sowie üblichen Hilfsstoffen gemäß den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden. Verwendbare Hilfsstoffe sind Füll- und Trägerstoffe, wie z. B. verschiedene Zucker, Stärke, Cellulose, Bindemittel, wie z. B. Gelatine, Stärke, PVP, Sprengmittel, wie z. B. modifiziertes PVP, modifizierte Stärke, Fließregulierungsmittel, wie z. B. Talk, kolloidales Siliciumdioxid, Schmier- und Formtrennmittel, wie z. B. Stearinsäure und dessen Mg- und Ca-Salze, hydrierte pflanzliche Öle sowie Stabilisatoren. Geeignete Stabilisatoren sind z. B. Magnesiumcarbonat und Magnesiumoxid.

Als Wirkstoff kann Moexipril selbst oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz hiervon wie z. B. dessen HCl-Salz verwendet werden. Die im einzelnen angeführten Moexiprilmengen sind auf Moexiprilhydrochlorid bezogen. Findet Moexipril selbst oder ein anderes Salz hiervon Verwendung, kommt dieses in hierzu äquivalenter Menge zum Einsatz.

Die Ausführungsbeispiele, ohne darauf beschränkt zu sein, erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Moexipril-Tablette zur einmal täglichen Verabreichung

- 1) Moexipril HCl
- 2) Mg CO₃
- 3) Lactose
- 4) Gelatine
- 5) vernetztes PVP
- 6) Mg-Stearat

Stoffe 1, 2 und 3 wurden miteinander gemischt und mit einer wässrigen Lösung von 4) granuliert. Nach Trocknung wird das erhaltene Granulat mit den Stoffen 5 und 6 vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 2

Moexipril-Tablette, zur ein- oder mehrmaligen Verabreichung pro Tag

- 1) Moexipril HCl
- 2) Mg CO₃
- 3) Lactose
- 4) Gelatine
- 5) vernetztes PVP
- 6) Mg-Stearat

Stoffe 1, 2 und 3 wurden miteinander gemischt und mit einer wässrigen Lösung von 4) granuliert. Nach Trocknung wird das erhaltene Granulat mit den Stoffen 5 und 6 vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 3

Prüfung von Moexipril am Modell der permanenten fokalen zerebralen Ischämie an der Ratte.

Mit der von Tamura et al. (J. Cereb. Blood Flow Metab. 1, 53-60 (1981)) beschriebenen Methode, die geringfügig entsprechend Semkova et al. (Brain Res. 717, 44-54 (1996)) modifiziert wurde, wurde an männlichen Long-Evans-Ratten eine permanente Okklusion der mittleren Cerebralarterie (MCA) durchgeführt. Die Tiere wurden mit einer Mischung aus 70% N₂O/30% O₂ mit einem Zusatz von 1,5% Halothan anästhesiert. Zur Freilegung des Schädels wurde zwischen dem äußeren Hörkanal und äußerem Winkel des rechten Auges eingeschnitten. Um an die mittlere cerebrale Arterie heranzukommen, wurde der Schädel unter visueller Kontrolle (Operationsmikroskop) eröffnet. Mittels Elektrokoagulator wurde der Stamm der MCA irreversibel occludiert. Nach dem Eingriff wurden die Einschnitte mit einem Gewebekleber verschlossen, um die Lebensfunktion der Tiere zu gewährleisten. Mit diesem modifizierten Modell wurden selektiv kortikale Infarkte gesetzt. Der mittlere arterielle Blutdruck, Plasmaglukosekonzentration sowie arterieller pH, pCO₂ und PO₂ wurden über bis zu 30 min nach dem chirurgischen Eingriff aufgezeichnet (Blutgasanalysator, Chiron, Deutschland). Die Körpertemperatur wurde mit einem Wärmekissen auf 37°C konstant gehalten. Anschließend wurden die Tiere 2 Stunden bei einer Temperatur von 30°C und dann 7 Tage in ihren Käfigen bei 23°C gehalten. 7 Tage nach der MCA-Okklusion wurden die Ratten mit Chloralhydrat (400 mg/kg i.p.) anästhesiert und dekapitiert. Die Gehirne wurden den Schädeln entnommen und in 2-Methylbutan auf Trockeneis eingefroren. Mit einem Kryomikrotom (Frigocut, Reichert-Jung, Deutschland) wurden in einem Abstand von 500 µm Schnitte von 20 µm Dicke angefertigt. Zur Unterscheidung des intakten vom geschädigten Hirngewebe wurden die Schnitte mit 0,5%iger Cresyl-Violettlösung angefärbt. Die morphometrische Bestimmung erfolgte nach manueller Begrenzung des Oberflächengebietes mit einem computerisierten Bildanalysesystem (Kontron, Deutschland). Das Infarktvolumen wurde auf Basis der Infarktflächen der einzelnen Schnitte sowie deren Abständen zueinander berechnet. Eine Stunde vor MCA-Okklusion wurden den Tieren intraperitoneal 0,01 mg/kg Moexipril, 0,1 mg/kg Moexipril oder wirkstofffreie Trägerlösung (Kontrolltiere) verabreicht.

In Abb. 1 sind in Summenstatistik die mittleren arteriellen Blutdruckwerte (MABD) 45 Minuten und 30 Minuten vor Okklusion der mittleren cerebralen Arterie wiedergegeben (Mittelwerte ± Standardabweichung von je 8-10 Tieren).

Abb. 2 zeigt in Summenstatistik die berechneten Infarktvolumina (Mittelwerte ± Standardabweichung von je 8-10

Tieren).

Die Zusammenschau der Abbildungen zeigt, daß Moexipril in einer Dosierung, die keine Blutdrucksenkung zur Folge hat (0,01 mg/kg) zu einer deutlichen Verminderung des ischämieinduzierten Infarktvolumens führt.

0,01 mg

0,1 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

1,5 mg

2,0 mg

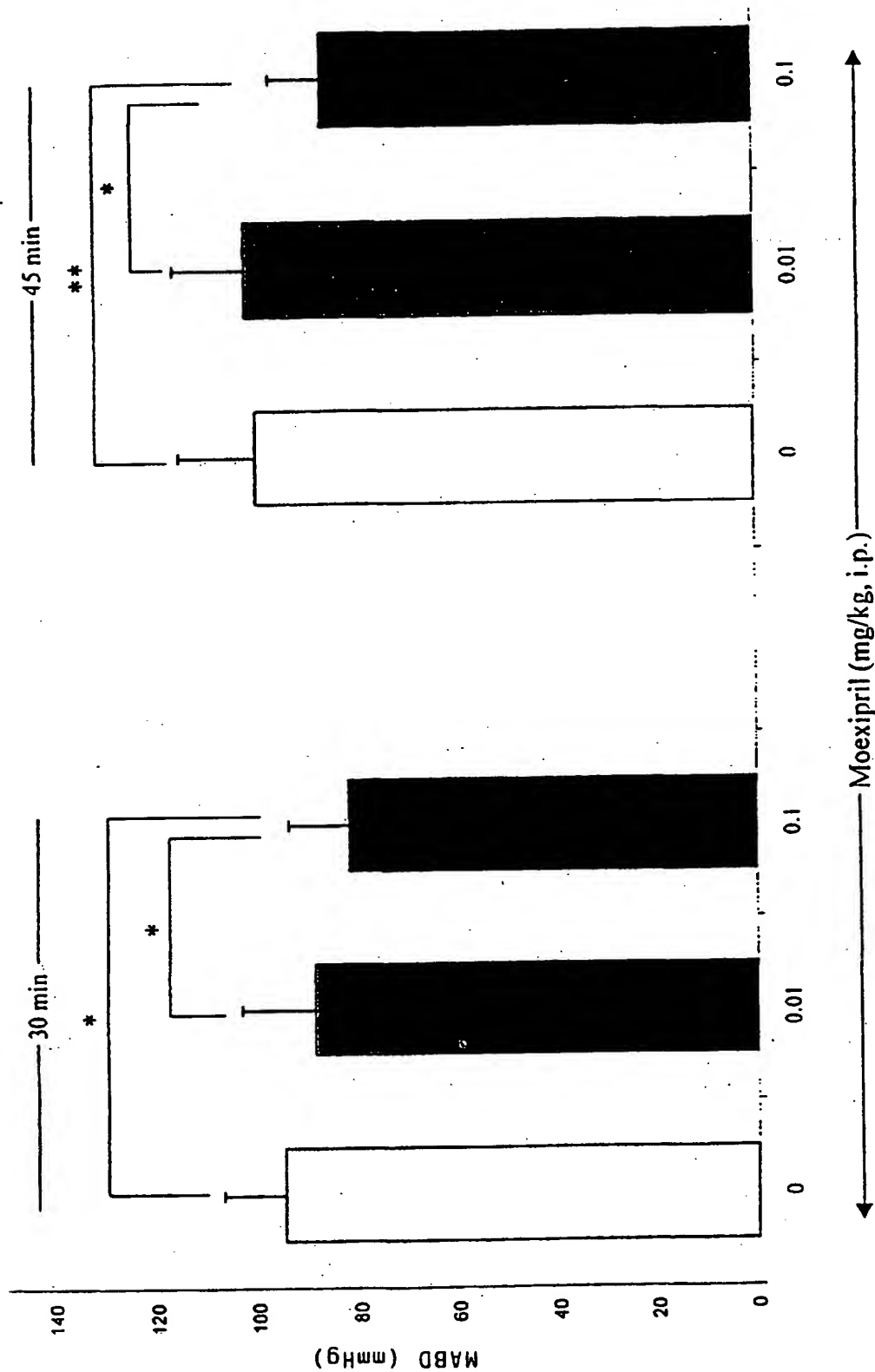
3,0 mg

4,0 mg

41,5 mg

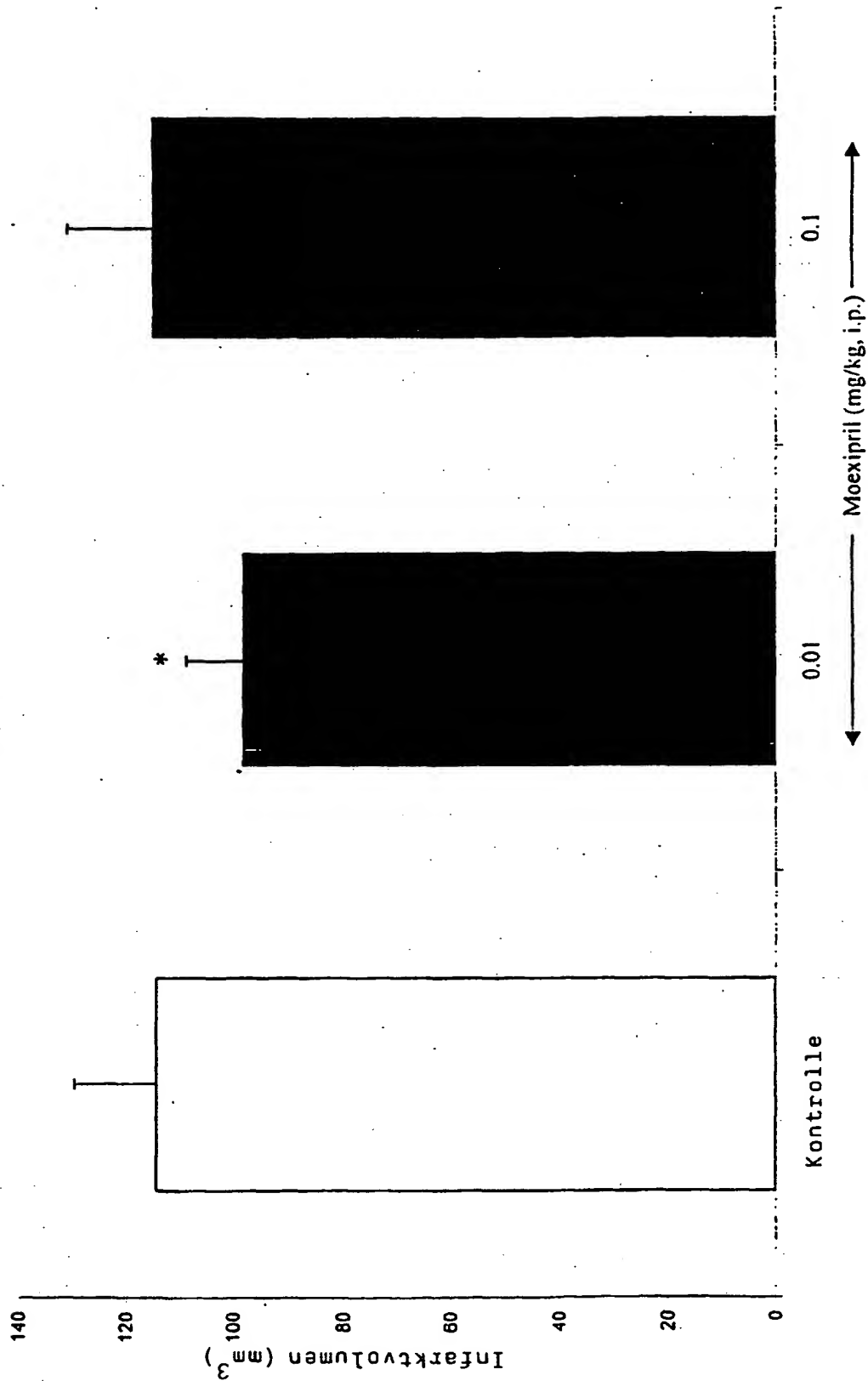
Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

Abbildung 1



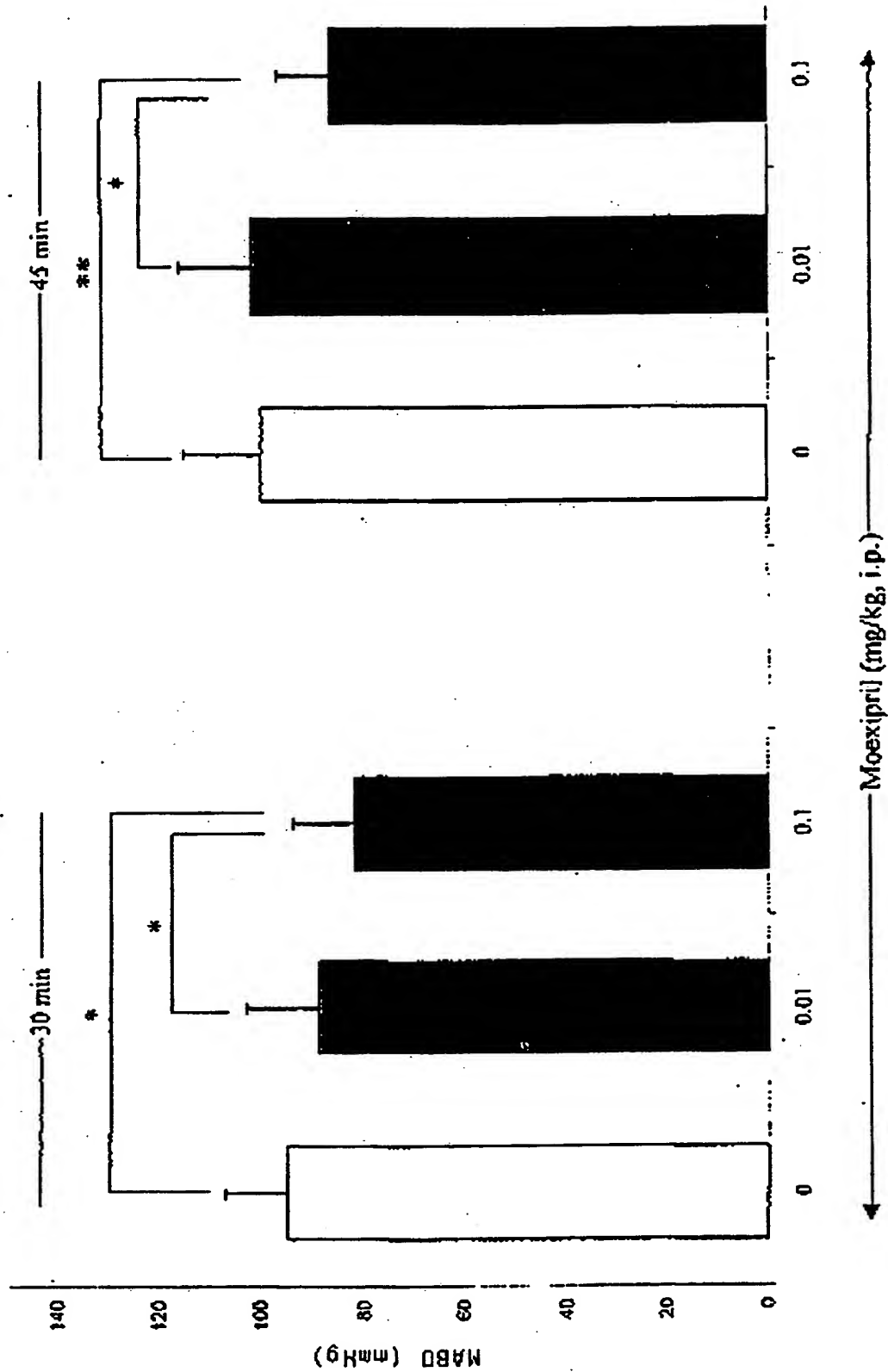
Best Available Copy

Abbildung 2



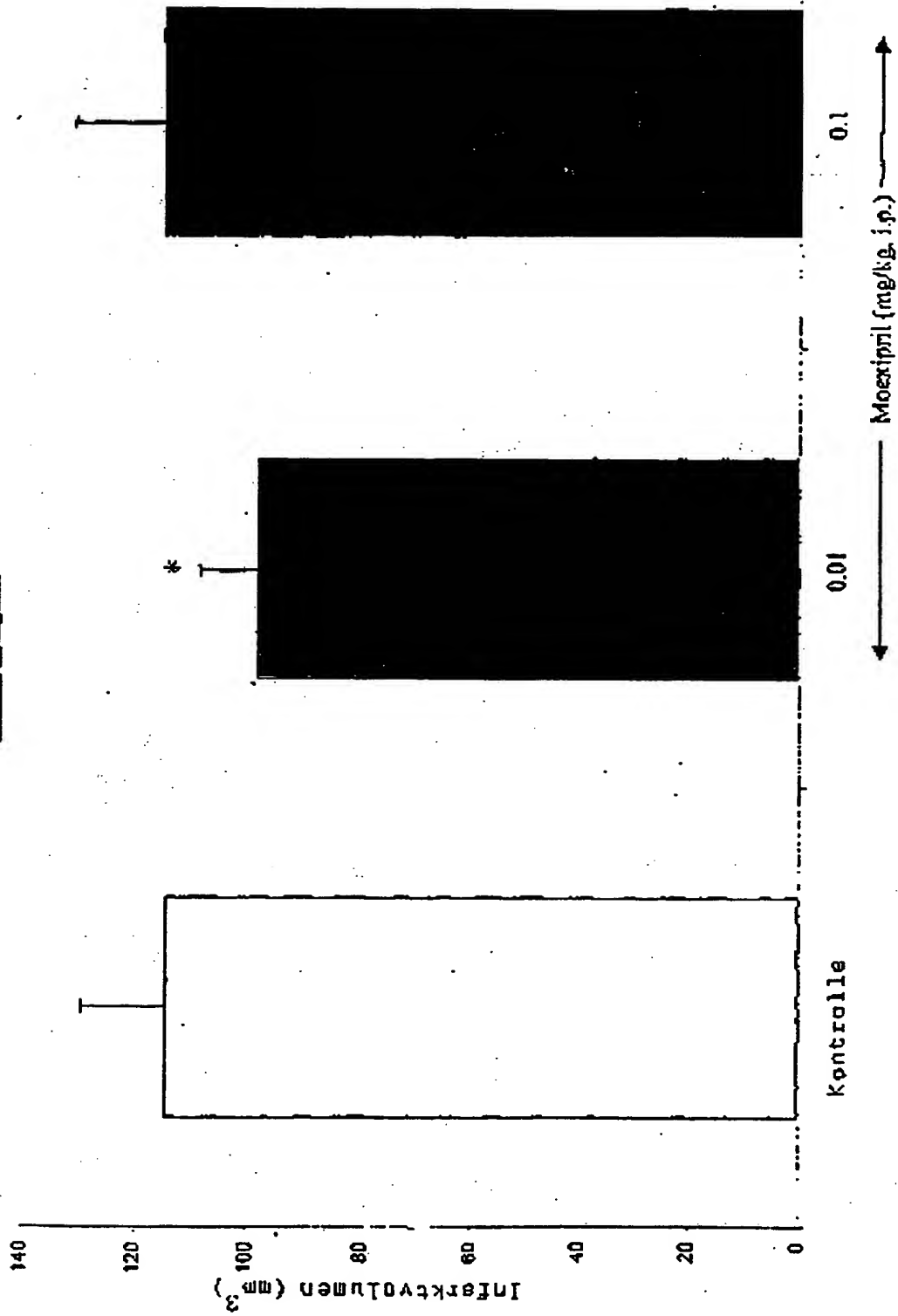
Best Available Copy

Abbildung 1



Best Available Copy

Abbildung 2



Best Available Copy